med 134

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. Carl Krauspe

Blut- und Knochenmarksveränderungen nach Thyreoidektomie und Blutverlust

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Uta-Maria Riepke
aus Barby

Hamburg 1961

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. Carl Krauspe

Blut- und Knochenmarksveränderungen nach Thyreoidektomie und Blutverlust

STAB
HAMBURG

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Uta-Maria Riepke
aus Barby

Hamburg 1961

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg am: 12. 12. 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. G. Malorny
Referent: Priv.Doz. Dr. G. Pließ
Korreferent: Prof. Dr. Dr.h.c. C.Krauspe

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

Einleitung 1
Material und Methodik 4
Ergebnisse
1.Vor der Thyreoid-Parathyreoidektomie 6
2.Nach der Thyreoid-Parathyreoidektomie 6
3. Nach Thyreoid-Parathyreoidektomie und Blut-
verlust a) Erythropoese 8
b) Leukopoese 10
c) Thrombopoese 12

Diskussion
I. Veränderungen in der Hämopoese nach Thyreoid-
Parathyreoidektomie a) Erythropoese 16
b) Leukopoese 18
c) Thrombopoese 19

II. Wirkung von Thyreoid-Parathyreoidektomie und
Blutverlust auf die a) Erythropoese 19
b) Leukopoese 23

Zusammenfassung 26
Literaturverzeichnis 27
Danksagung
Lebenslauf

E I N L E I T U N G

Einen wesentlichen Einfluß auf die Zusammensetzung des Blutbildes haben nervös vegetative Zentren des Zwischenhirns, die mit ihren sympathischen und parasympathischen Fasern eine antagonistische Wirkung auf das Knochenmark ausüben. So beschleunigt der Sympathikus infolge seiner ergotropen Funktion die Ausreifung von Myeloblasten und Erythroblasten und führt zu einer vermehrten Zellausschwemmung. Nach längerer Beeinflussung durch den Sympathikus kommt es zur Erschöpfung des Knochenmarks und zur Bildung von Fettgewebe. Der Parasympathikus hingegen sorgt für die Neubildung der Stammzellen und bremst die Zellausschwemmung, indem er die Zellreifung verlangsamt. Unter seinem Einfluß entsteht ein sehr zellreiches Knochenmark (R o h r).

Neben dieser zentral-nervösen Steuerung besteht noch eine Beeinflussung der Knochenmarkstätigkeit durch humorale Wirkstoffe (Hämatopoetine), die in Leber, Nieren und Milz entstehen (R o h r).

Außerdem regulieren auch die Hormondrüsen die Zusammensetzung des Blutes.

1.) Hypophyse und Nebennieren stimulieren die Blutbildung. So verursacht die ACTH- und Cortisolausschüttung, wie sie z. B. im Anpassungssyndrom nach Selye vorliegt, ein allgemeines Ansteigen der Retikulozyten, Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten, und infolge Lymphozytenzerfalls sowie Mitosehemmung des lymphatischen Gewebes ein Absinken der Lymphozyten. Das S T H der

Hypophyse fördert besonders die Bildung von Erythroblasten (R o h r).

2.) Die Ovarialhormone erzeugen in physiologischen Dosen eine allgemeine Knochenmarksreizung, die besonders die Vorstufen des roten Blutes betrifft und die Erhöhung von Erythrozyten und Retikulozyten im peripheren Blut zur Folge hat. Experimentell stellt sich nach mittleren Hormongaben auch eine Stimulierung der Leukopoese ein. Allerdings kann auch schon bei diesen Hormonmengen eine Hemmung der roten Blutbildung eintreten und eine Anämie hervorgerufen werden (F e u c h t i n g e r).

3.) Die Schilddrüsenhormone regen die Blutbildung ebenfalls an und erhöhen die Gesamtblutmenge, d.h. sowohl das Plasma als auch die Erythrozyten, Retikulozyten und Thrombozyten. Die histologische Untersuchung des Knochenmarks zeigt ein hyperplastisches Mark mit extremer zellulärer Dichte und vollständigem Fehlen der Fettzellen. Die Zelldifferenzierung ergibt eine Zunahme sowohl der Erythroblasten als auch der Vorstufen des weißen Blutes (A s c h k e n a s y). Die Überdosierung von Thyroxin bewirkt zunächst eine Hyperaktivität des Knochenmarks und eine ständige Erhöhung der Retikulozyten im Blut. Nach längerer Versuchsdauer stellt sich jedoch eine Aplasie des Knochenmarks ein (L a t t e und B e n n e r).

Die Thyreoidektomie ruft im Tierversuch eine Anämie hervor, die um so schwerer verläuft, je jünger die Versuchstiere sind (Adam, Wilson; Fellinger und Pfleger). Das Parenchym des Knochenmarks zeigt eine starke Abnahme der Zelldichte und wird mit der Fortdauer der Versuchszeit mehr und mehr durch Fettgewebe ersetzt (A d a m).

Beim Menschen führt ein Mangel an Schilddrüsenhormon ebenfalls zu einer Anämie. Ihre Schwere ist häufig nicht so leicht zu bestimmen, da beim Myxödem meist eine Verminderung des Gesamtblutvolumens, insbesondere aber des Plasmavolumens vorliegt, wodurch eine Erhöhung der Konzentration an Erythrozyten vorgetäuscht werden kann. Andererseits aber kann bei der ödematösen Form des Myxödems infolge des vergrößerten Blutvolumens und der dadurch bedingten Verdünnung der Blutkörperchen eine Anämie sehr viel schwerer erscheinen als sie in Wirklichkeit ist (A s c h k e n a s y).

Die Form der myxödematösen Anämie ist im allgemeinen makrozytär und hyperchrom, seltener hypochrom und nur in Ausnahmefällen perniciös. Das Knochenmark zeigt eine Reduktion des Zellreichtums und eine starke Vermehrung des Fettgewebes. Dies kann auch durch eine ödematöse Infiltration des Parenchyms ersetzt sein. Das Verhältnis myeloide Zellen/Erythroblasten ist normal, doch liegt eine Reifungshemmung und Mitosenreduktion beider Reihen vor. Die reiferen Zellen, besonders die polychromatischen Erythroblasten, zeigen gegenüber jüngeren Zellformen sowohl eine Verkleinerung als auch Vergrößerung des Zellvolumens (A s c h k e n a s y).

Die Aufgabe dieser Arbeit ist nun, die Auswirkungen der Thyreoidektomie auf das periphere Blut, die Hämopoese und auf den Regenerationsablauf des Knochenmarks nach Blutverlust zu untersuchen.

MATERIAL UND METHODIK

Die Untersuchungen wurden an 30 männlichen, ausgewachsenen weißen Ratten vorgenommen. Es wurde eine Thyreoid-Parathyreoidektomie in Trapanalnarkose ausgeführt.

Die Blutentnahme erfolgte durch Kappen der Schwanzspitze. Erythrozyten und Leukozyten wurden dreimal vor der Thyreoid-Parathyreoidektomie im Abstand von einer Woche, dreimal nach der Operation, ebenfalls im wöchentlichen Abstand, und bei der Tötung in der Thoma-Kammer gezählt. Gleichzeitig wurden nach Pappenheim gefärbte Blutausstriche angefertigt. Die Auszählung der Retikulozyten erfolgte nach Färbung mit Brillantkresylblau. Die Thrombozyten-Färbung wurde nach May-Grünwald-Giemsa vorgenommen.

Zur Hämoglobin-Bestimmung wurde das Sahli-Hämometer verwendet und $\gamma\gamma$ = mittlerer Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten und der Färbeindex der Ratte nach der Methode von S c h e r m e r errechnet: (FIR = $\frac{Hb}{Ery.\text{-}Zahl} \times \frac{8}{100}$)

Das Material für die Knochenmarksausstriche wurde aus den Femora gewonnen. Die Färbung der Ausstriche erfolgte nach May-Grünwald. Ausgezählt wurden 500 Zellen und in Hämozytoblasten, basophile und polychromatische Erythroblasten, Normoblasten, Promyelozyten und jeweils neutrophile und eosinophile Myelozyten, Jugendliche, Stabkernige, Segmentkernige und Riesengranulozyten (s. Seite 18) differenziert.

26 Versuchstieren wurde 3 - 4 Wochen nach Der Thyreoid-Parathyreoidektomie durch Herzpunktion 1 ml Blut/kg

Körpergewicht entnommen. Jeweils 2 Tiere wurden 2, 3, 6, 12, 18 Stunden und 1, 2, 3, 5, 9, 14, 20 und 30 Tage nach der Blutentnahme getötet. Dabei wurde gleichzeitig eine Blut- und Knochenmarksuntersuchung in der angegebenen Weise vorgenommen.

4 Tiere wurden 12, 18 Tage und 3, 6 Wochen nach der Thyreoid-Parathyreoidektomie getötet und in gleicher Weise untersucht. Als Normal-Kontrollen dienten 4 weitere unbehandelte ausgewachsene männliche Ratten.

E R G E B N I S S E

In den folgenden Ausführungen sollen unter "Normalwert" die Mittelwerte der Blut- und Knochenmarksuntersuchungen vor der Thyreoid-Parathyreoidektomie und unter "Ausgangswert" die nach der Operation ermittelten Werte verstanden werden.

1. Vor der Thyreoid-Parathyreoidektomie ergaben sich folgende Mittelwerte (Normalwerte):

a) Blut:

Erythrozyten	7,9 Mill.
Retikulozyten	57 ‰
~~rr~~/FIR	18,5 / 0,93
Gesamtleukozyten	26 226
Granulozyten	20 %
Lymphozyten	75 %
Eosinophile	2,6 %
Thrombozyten	430 360

b) Knochenmark:

Gesamterythroblasten	46,1 %

Die prozentuale Aufgliederung der Gesamterythrobl. ergab:

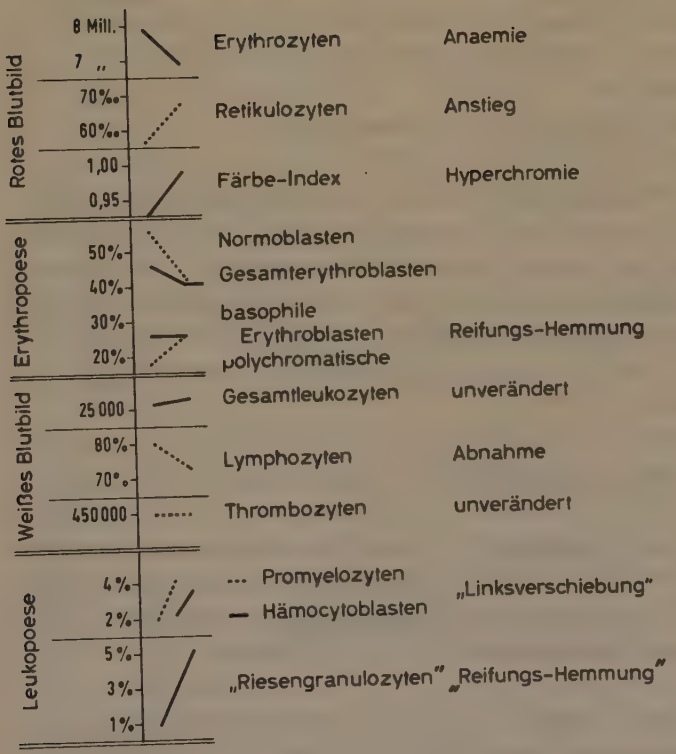
Normoblast.	55,4%
polych.Ery.	18,1%
basoph. "	26,5%

Hämozytoblasten	2,0 %
Promyelozyten	2,0 %
neutroph.Myelozyten	3,6 %
eosinoph. "	1,6 %
neutroph.Jugendliche	5,7 %
eosinoph. "	3,1 %
neutroph.Stabkernige	5,8 %
eosinoph. "	3,0 %
neutroph. Segmentkern.	22,8 %
eosinoph. "	3,3 %
Riesengranulozyten	1,0 %

2. Nach der Thyreoid-Parathyreoidektomie gelangten wir zu folgenden Ergebnissen(Ausgangswerte in Tabelle 1):

a) Blut: Die Erythrozyten sinken nach der Operation bis zum Ende der 3. Woche kontinuierlich von 7,9 Mill. auf 6,9 Mill. ab. Dagegen weist der Färbeindex der Ratte

T a b e l l e 1



Normalwerte im Blut und Knochenmark von erwachsenen männlichen Ratten und ihre Veränderungen 3 - 4 Wochen nach Thyreoid-Parathyreoidektomie (Ausgangswerte)

(FIR) und der mittlere Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten (γγ) einen ebenso kontinuierlichen Anstieg auf. Die Retikulozyten steigen von 57 ‰ auf 68 ‰ an.

Die Gesamtleukozyten bleiben unverändert. Doch steigen die Granulozyten von 20 % auf 27 % an. Die Eosinophilen liegen am Ende der 3. Woche nach der Operation um 1 % höher als der Normalwert.

Die Thrombozyten bleiben unverändert.

b) Knochenmark: Bei der prozentualen Aufgliederung aller kernhaltigen roten Markzellen zeigt sich zunächst nach der Thyreoid-Parathyreoidektomie eine Abnahme der Normoblasten von 55,1 % auf 47,5 %, während die polychromatischen Erythroblasten einen Anstieg von 18 % auf 26 % aufweisen und die basophilen unverändert bei 26,5 % bleiben.

Die Hämozytoblasten steigen von 2 % auf 2,9 % an.

Bei den Promyelozyten findet sich eine Zunahme von 2 % auf 4 %. Auch die Myelozyten vermehren sich von 3,6 % auf 5,2 %. Die neutrophilen Jugendlichen und Stabkernigen sinken dagegen gering ab.

Bei den Riesengranulozyten (s. Seite 18) ist eine starke Zunahme von 1 % auf 4,7 % zu beobachten.

3. Nach Thyreoid-Parathyreoidektomie und Blutverlust ergab sich im Vergleich zu den Ausgangswerten folgendes:

a) Erythropoese (Tabelle 2 Seite 13): Die Erythrozyten zeigen bis zu 6 Stunden nach dem Blutverlust einen kontinuierlichen Abfall um nahezu 2 Mill. auf 5,1 Mill. Es folgt

hierauf wieder ein Anstieg bis zum 2. Tag auf 7 Mill. Dann schwanken die Werte um 6 Mill., um am 20. Tag auf einen neuen Tiefpunkt von 5,4 Mill. abzusinken. Der anschließend einsetzende Wiederanstieg der Erythrozyten erreicht am 30. Tag fast den Normalwert und übersteigt den Ausgangswert weit (hyperregeneratorische Polyglobulie).

Die Retikulozyten steigen zunächst noch nach dem Blutverlust bis zu 2 Stunden auf einen Wert von 78 ‰ an. Nach 3 Stunden fallen sie auf 4 ‰ ab. Es tritt nun eine neue Ausschwemmung ein, die sich in dem Wiederanstieg nach 6 Stunden andeutet. Nach 18 Stunden haben die Retikulozyten einen Gipfel (77 ‰) erreicht, und es folgt wiederum ein Abfall auf 62 ‰ bis zum 2. Tag und ein langsamer Wiederanstieg vom 3. bis 20. Tag, an dem sie einen zweiten Höhepunkt (101 ‰) erreichen. Am 30. Tag kehren sie auf einen Übernormalwert zurück (62 ‰).

2 Stunden nach dem Blutverlust sind noch keine nennenswerten Veränderungen von ~~FF~~ und FIR zu erkennen. Nach 3 Stunden wird ein Absinken bis auf nahezu den Normalwert deutlich. Anschließend steigt die Kurve wieder an und erreicht zwei bei 6 und 18 Stunden liegende Gipfelpunkte mit Spitzenwerten von 1,17 und 1,07. Nach 2 Tagen ist der FIR auf Unternormalwert (0,90) abgesunken, um nach einem leichten Anstieg vom 3. bis 5. Tag wieder auf fast den Normalwert abzufallen. Bis zum 14. Tag tritt kaum eine Veränderung ein. Am 20. Tag jedoch erreicht der FIR seinen Höchstwert mit 1,51 und sinkt am 30. Tag unter den Normalwert (0,86) ab.

Die basophilen Erythroblasten steigen 2 Stunden nach dem Blutverlust steil an und erreichen am 1. Tag einen Höhepunkt von 35,5 %. Die polychromatischen Erythroblasten hingegen zeigen zunächst nur geringe Veränderungen, sinken

aber nach 6 - 12 Stunden unter 25 % ab. Entsprechend sieht man in der Normoblastenkurve, die nach dem Blutverlust eine stark absinkende Tendenz zeigt, nach 6 - 18 Stunden einen geringen Anstieg, der auf eine Ausreifung der polychromatischen Erythroblasten zu Normoblasten hindeutet. Bis zum 1. Tag sinken die Normoblasten wieder steil ab und erreichen ein Minimum von 35,5 %. Inzwischen haben aber die polychromatischen Erythroblasten von 12 Stunden bis zum1. Tag prozentual zugenommen und reifen vermehrt zu Normoblasten aus. Dies wird in dem steilen Anstieg der Normoblastenkurve vom 1. bis 3. Tag deutlich.

Gleichzeitig ist eine Erschöpfung der basophilen und polychromatischen Erythroblasten eingetreten, was sich in ihrem Absinken vom 1. bis 3. Tag andeutet, wobei die basophilen Erythroblasten sogar unter den Ausgangswert abfallen. Hierauf steigen sie abermals bis zum 9. Tag stark an, erreichen jedoch nicht die Höhe des ersten Gipfels. Die polychromatischen Erythroblasten haben bis zum 9. Tag absinkende Tendenz, während gleichzeitig die Normoblasten, die vom 3. bis 5. Tag gefallen sind, ansteigen und am 14. Tag ihren zweiten Höhepunkt erreichen.

Die basophilen Erythroblasten steigen nach dem 14. Tag zum 3. Male an. Gleichzeitig sinken aber die polychromatischen langsam bis zum 30. Tag unter den Ausgangswert ab. Die Normoblasten zeigen nach dem 20. Tag einenganz geringen Anstieg.

b) Leukopoese (Tabelle 3 Seite 14): An der Gesamtzahl der Leukozyten beobachtet man 6 - 12 Stunden nach dem Blutverlust eine Zunahme auf 34 000, dann setzen starke Schwankungen ein, und nach 2 Tagen erreichen die Leukozyten einen geringen Wert von 20 000. Es folgt nun ein kontinuierliches Absinken bis zum 9. Tag auf den Tiefstwert (16 000)

und danach ein Wiederanstieg zum 14. Tag auf 23 000. Bis zum 20. Tag finden wir eine ganz geringe Abnahme der Leukozyten, an die sich zum 30. Tag hin eine starke Zunahme auf 38 000 anschließt.

Nach dem spiegelbildlichen Verlauf der Granulozytenkurve, die sehr starke Schwankungen aufweist, zu urteilen, besteht eine relative Lymphopenie nach 6, 12 und 24 Std., sowie am 9. - 14. und am 30. Tag.

Die Promyelozyten (Tabelle 4 Seite 15) zeigen auch nach dem Blutverlust in den ersten 18 Stunden Werte, die um 4 % schwanken. Am 1. Tag weisen sie ihren Höchstwert von 5,4 % auf, fallen dann langsam ab und erreichen nach geringen Schwankungen am 14. Tag ihren niedrigsten Wert (1,4 %). Am 20. Tag sind die Promyelozyten wieder auf 4,6 % angestiegen und sinken am 30. Tag unter den Ausganswert ab.

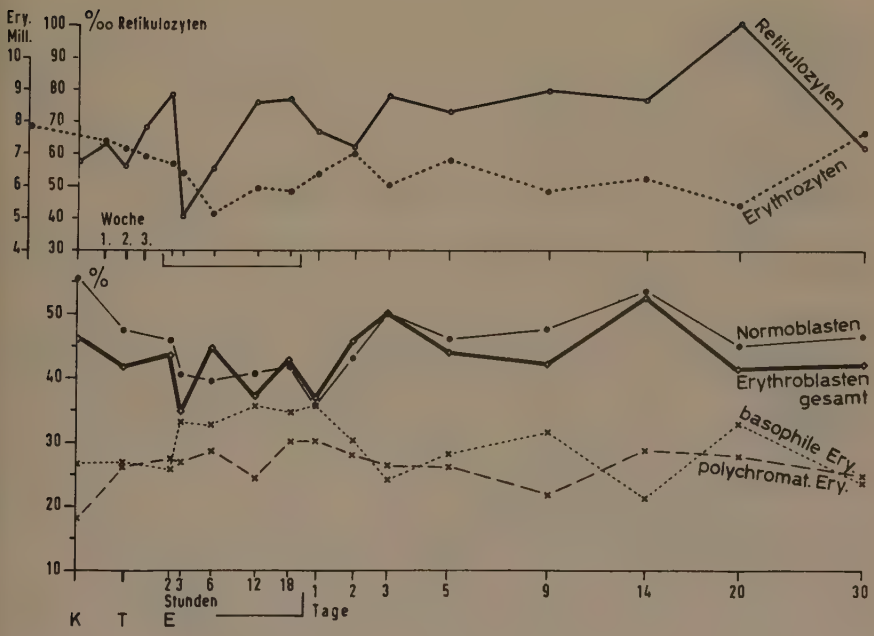
Die Myelozyten erreichen nach 12 und 24 Stunden Höchstwerte von 5 % und 5,4 %. Am 2 Tag sinken sie ab und zeigen bis zum 14. Tag Schwankungen um 4 %. Nach einem erneuten Anstieg am 20. Tag fallen sie am 30. Tag unter den Ausgangswert ab.

Die Riesengranulozyten (s. Seite 18) zeigen in den ersten Stunden nach dem Blutverlust starke Schwankungen mit absinkender Tendenz, doch erreichen sie mit ihrem Tiefpunkt (2,5 %) nach 18 Stunden nicht den Normalwert(1 %). Der anschließend einsetzende Anstieg führt am 2. Tag über den Ausgangswert (4,7 %) hinaus. Der weitere Verlauf der Kurve zeigt bis zum 5. Tag eine starke Abnahme, danach aber keine besonderen Veränderungen. Erst nach dem 14. Tag setzt wieder eine erneute Zunahme der Riesengranulozyten ein, die am 20. Tag wieder einen Höhepunkt

zeigt, doch wird der Ausgangswert nicht wieder erreicht.

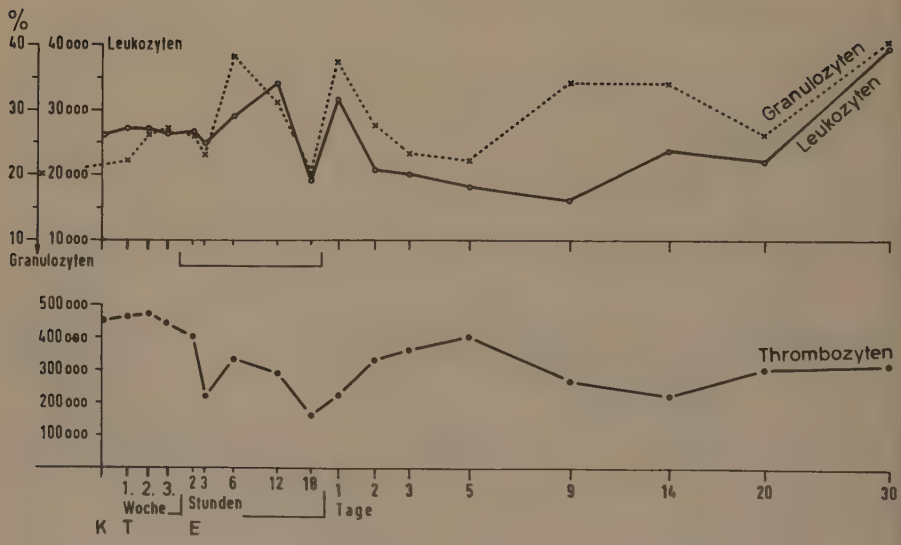
c) Thrombopoese (Tabelle 3 Seite 14): Die Thrombozyten zeigen 3 und 18 Stunden nach dem Blutverlust besonders deutliche Verminderung, nach 2 - 5 Tagen unternormale Werte. Am 9. Tag erreichen sie einen neuen Tiefpunkt und liegen auch noch am 14. und 20. Tag niedrig (220 000 - 300 000). Am 30. Tag ist der Ausgangswert (440 000) noch nicht erreicht.

Tabelle 2



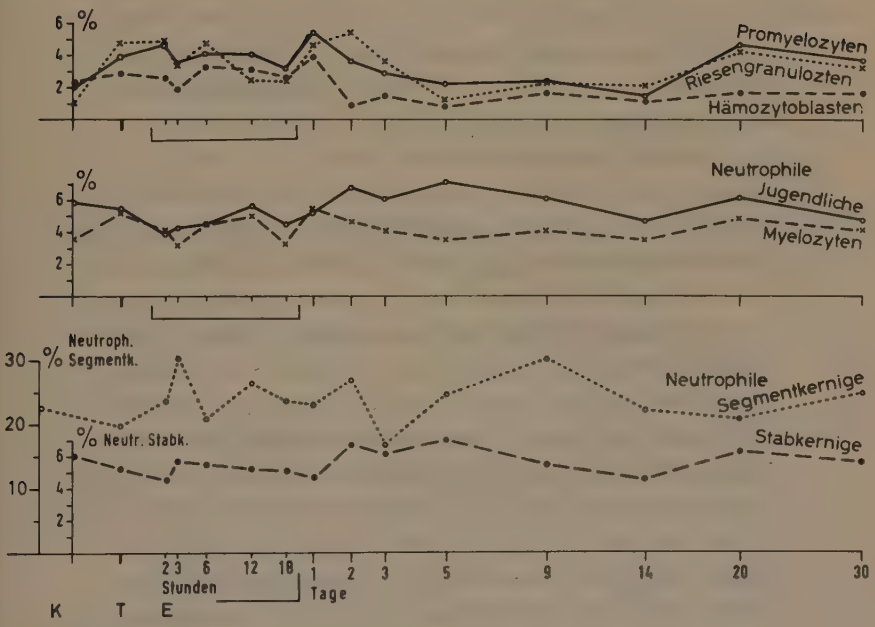
Verhalten der Erythrozyten und Erythropoese bei thyreoidektomierten männl. Ratten nach Blutverlust

Tabelle 3



Verhalten der Leukozyten und Thrombozyten bei thyreoidektomierten männl. Ratten nach Blutverlust

Tabelle 4



Verhalten der neutrophilen Leukopoese bei thyreoidektomierten männlichen Ratten nach Blutverlust

D I S K U S S I O N

I. Nach den oben angeführten Versuchsergebnissen sind die Veränderungen in der Hämopoese der Ratte nach der Thyreoidektomie eindeutig:

a) Die Erythrozyten vermindern sich trotz des Anstiegs der Retikulozyten innerhalb 3 bis 4 Wochen nach der Operation um 1 Mill. Der mittlere Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten und der Färbeindex der Ratte zeigen dagegen einen leichten Anstieg in der gleichen Zeit. Die Prozentzahl der Normoblasten sinkt ebenfalls ab, was im Zusammenhang mit dem eben erwähnten Retikulozytenanstieg steht. Die basophilen Erythroblasten bleiben unverändert, während die polychromatischen einen steilen prozentualen Anstieg aufweisen. Hier dürfte eine Reifungsarretierung auf der Stufe des polychromatischen Erythroblasten vorliegen. Eine Störung der Hämoglobinsynthese scheint nicht vorhanden zu sein; denn wir fanden eine hyperchrome Anämie mit einem Retikulozytenanstieg.

C r a f t erhielt wie wir eine Anämie mit leichter Retikulozytenerhöhung, jedoch erst nach längerer Versuchsdauer (3 Monate). K u n d e beobachtete bei jungen Kaninchen eine hyperchrome makrozytäre Anämie, und A d a m berichtete, daß er bei neugeborenen Ratten durch Radiothyreoidektomie eine schwere hyperchrome Anämie erzeugte. Er beobachtete im Gegensatz zu unseren Ergebnissen eine Abnahme der Retikulozyten und eine Störung der Hämoglobinbildung. H u g h behandelte Ratten von Geburt an mit Thiouracil und fand ebenfalls eine Anämie.

Die Beobachtungen von W i l s o n, sowie F e l l i n g e r und P f l e g e r, daß eine Anämie nach Thyreoidektomie nur bei jungen, sich noch im Wachstum befindlichem, nicht aber bei ausgewachsenem Ratten auftrete, entsprechen nicht unseren Versuchsergebnissen. Möglicherweise wirken sich bei jungen Tieren die Mangelerscheinungen infolge Wegfalls der durch die Schilddrüse erzeugten Stoffwechselsteigerungen besonders ungünstig aus, sodaß eine Anämie bei ausgewachsenen Tieren weniger in Erscheinung tritt.

A s c h k e n a s y konnte bei wachsenden Ratten überhaupt keine Veränderungen der Erythrozyten oder des Hämoglobins nach Thyreoidektomie feststellen. Er erklärt dies durch die beim Myxödem häufig auftretende Reduktion des Plasmavolumens, die die Konzentration an Erythrozyten erhöht und so eine Anämie maskieren kann.

Über die Art der Anämie (hypochrom oder hyperchrom) gehen die Meinungen auseinander. Nach unserer Auffassung dürfte nach Thyreoidektomie in der Regel eine hyperchrome Anämie vorliegen. Schon bei einer herabgesetzten Funktion der Schilddrüse ist die hypochrome Form der Anämie verhältnismäßig selten, was zu der Folgerung berechtigt, daß sie bei einem völligen Fehlen der Schilddrüsenhormone kaum auftreten dürfte. In gleichem Sinne sprechen vielleicht Versuche von A s c h k e n a s y, der eine hyperchrome Anämie bei Kaninchen beobachtete, die er steigendem Sauerstoffdruck aussetzte. Hier bestehen Versuchsbedingungen, wie sie in ähnlicher Weise nach der Entfernung der Schilddrüse durch die Verlangsamung der Gewebsoxydationen mit Anreicherung des Sauerstoffs anzunehmen sind (A s c h k e n a s y).

Für den Eintritt der Anämie spielt ferner das Geschlecht

der Tiere eine Rolle. So berichten D o m m und T a b e r von ihren Untersuchungen an Hennen und Hähnen, daß nur die letzteren eine Anämie aufwiesen. Dies wird auch durch Untersuchungen A s c h k e n a s y s an männlichen und weiblichen Ratten bestätigt.

b) Die Auswirkungen der Thyreoidektomie auf die Leukopoese sind nach unseren Beobachtungen folgende:

Die Gesamtleukozyten im Blut bleiben unverändert, die für die Ratte physiologische Lymphozytose zeigt eine geringe Abnahme. S h r e w s b u r y und R e i n h a r d t fanden dagegen keine Änderung in der Zusammensetzung des weißen Blutes der Ratte nach der Entfernung der Schilddrüse.

Unsere Knochenmarksuntersuchungen ergaben eine Linksverschiebung infolge Ausschwemmung der reifkernigen Zellelemente und der prozentualen Zunahme der Promyelozyten und Myelozyten. Da gleichzeitig auch die Riesengranulozyten auf fast das Fünffache ihres Normalwertes ansteigen, liegt die Vermutung nahe, daß durch die Thyreoidektomie eine Reifungshemmung verursacht wird.

Unter Riesengranulozyten verstehen wir mit P l i e ß Zellen, die durch Asynchronie der Kern-Plasma-Reifung entstehen und die Größe von Promyelozyten oder Myelozyten besitzen, während die Kerne bereits tiefe Kerbungen oder die für die Ratte charakteristische Lochgestalt aufweisen.

Untersuchungen von J ü r g e n s und P l i e ß ergaben nach Thyreoidektomie auch eine deutliche Abnahme der osmotischen Resistenz der neutrophilen Granulozyten, wobei unter Verminderung der osmotischen Leuko-

zytenresistenz eine prozentuale Abnahme der Lymphozytenpyknose bei gleichzeitiger Zunahme der Kernvakuolisierung von Lymphozyten und Granulozyten zu verstehen ist.

c) Die Zahl der Thrombozyten zeigt nach der Thyreoidektomie bei unseren Tieren Schwankungen, die keine sichere Aussage über die Auswirkungen der Thyreoidektomie auf die Thrombopoese zulassen. Doch berichten L a w r e n c e und C o n t o p o u l o s von einer bedeutenden Abnahme der Thrombozyten 3 Wochen nach der Entfernung der Schilddrüse bei männlichen Ratten.

II. Wirkung von Thyreoidektomie und Blutverlust:

a) Die Erythrozyten behalten die nach der Thyreoidektomie auftretende absinkende Tendenz bis zu 6 Stunden nach dem Blutverlust bei. Als Ursache hierfür dürfte wohl eine Verdünnung des Blutes durch Einströnen von Gewebsflüssigkeit nach der Blutentnahme anzusehen sein. Außerdem tritt wahrscheinlich eine Zerstörung der älteren Erythrozyten ein, sodaß auch hierdurch eine Verminderung zu verzeichnen ist. Die Bestätigung dieser Annahmen zeigt das Verhalten von FIR und $\gamma\gamma$, die in den ersten 3 Stunden infolge der Verdünnung einen geringen Abfall zeigen. Innerhalb der nächsten 3 Stunden setzt dann möglicherweise eine krisenhafte Zerstörung der älteren Erythrozyten ein und der höhere prozentuale Hämoglobingehalt der jüngeren Zellen bewirkt einen steilen Anstieg von FIR und $\gamma\gamma$. In den folgenden Stunden steigen die Erythrozyten, wie der Verlauf der Retikulozytenkurve erwarten läßt, wieder an, zeigen am 2. Tag einen geringen Gipfel und

sinken bis zum 20. Tag trotz Zunahme der Retikulozyten langsam ab. Nach dem 20. Tag wirkt sich die starke Retikulozytenausschüttung in der Vermehrung der Erythrozyten zur hyperregeneratorischen Polyglobulie aus.

Die Regeneration des roten Blutes zeigt einen rhythmischen Verlauf, der in drei großen Wellen abläuft. So sehen wir, daß im Knochenmark 2 Stunden nach dem Blutverlust eine erhebliche Proliferation einsetzt; denn die basophilen Erythroblasten steigen in den nächsten Stunden steil an. Doch ist erst nach 18 Stunden eine Ausreifung zu polychromatischen Erythroblasten zu erkennen, die ihrerseits durch weitere Ausreifung und Mitosetätigkeit am 1. Tag nach dem Blutverlust eine starke Vermehrung der Normoblasten veranlassen. Am 3. Tag zeigen sich die Auswirkungen des Normoblastenanstieges im Blut, wo die Retikulozyten einen Gipfel erreichen und die Erythrozyten einen Anstieg aufweisen.

Nach dem 3. Tag beginnt die zweite Proliferationswelle im Knochenmark mit einem ähnlichen Anstieg der basophilen Erythroblasten. Eine Zellreifung zu polychromatischen Erythroblasten setzt erst nach dem 9. Tag ein, ist also stark verzögert. Die weitere Entwicklung zu Normoblasten findet am 14. Tag ihren Höhepunkt. Aber erst später erfolgt die Ausschwemmung ins Blut (Retikulozytenanstieg am 20. Tag) die sich am 30. Tage im starken Erythrozytenanstieg zur hyperregeneratorischen Polyglobulie auswirkt.

Nach dem 14. Tag beginnt der dritte Anstieg der basophilen Erythroblasten im Knochenmark. Am 20. Tag zeigt sich, wie sich aus der gleichzeitigen Abnahme der basophilen und polychromatischen Erythroblasten sowie der nur ganz geringen Zunahme der Normoblasten ergibt, die beginnende Normali-

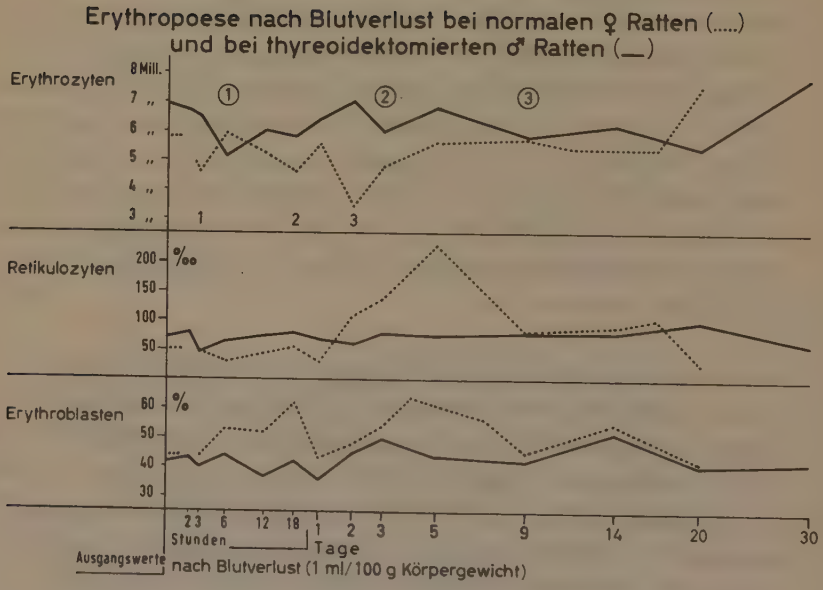
sierung der Regeneration. Für die Auswirkungen dieser Regenerationswelle auf das Blut sind während unserer Versuchszeit keine Anzeichen zu erkennen.

Im Vergleich zu den Werten nach Blutverlust bei unbehandelten weiblichen Ratten (S c h r ö d e r) ist bei unseren thyreoidektomierten Ratten eine allgemeine Verzögerung und Abschwächung des Regenerationsablaufes zu erkennen (Tabelle 5 Seite 22). Die Abnahme und Wiederzunahme der Erythrozyten ist verzögert. Die hyperregeneratorische Polyglobulie setzt bei den thyreoidektomierten Tieren 7 Tage später ein als bei den Kontrolltieren. Die Retikulozyten zeigen im Vergleich zur Kontrollkurve nur ein träges Ansprechen auf den Regenerationsreiz. Der Verlauf der Erythroblastenkurven ist gleichsinnig, doch weisen die thyreoidektomierten Tiere eine wesentlich geringere prozentuale Zunahme auf, die besonders in den ersten 24 Stunden auffällig ist.

Das Verhalten der Erythroblasten und Retikulozyten nach Thyreoidektomie und Blutverlust zeigt besonders deutlich, daß die Knochenmarksstimulierung durch das Fehlen der Schilddrüse stark reduziert ist. Dies deckt sich auch mit den Angaben von G o r d o n , der normale und thyreoidektomierte anämische Ratten mit Thyroxin behandelte. Er beobachtete bei beiden Versuchsgruppen vor der Wiederherstellung der Anämie einen Retikulozytenstoß, der bei den thyreoidektomierten Tieren ausgeprägter war als bei den normalen.

Eine Erklärung für die allgemeine Verzögerung der Regeneration des Blutes durch die Thyreoidektomie läßt sich einmal durch den Wegfall der Aktivierung der Synthese hämatopoetischer Materialien (Nukleoproteide, Eisen, Cytochrome und ander Enzyme) im Knochenmark durch die Schild-

T a b e l l e 5



Die Zahlen in den Kreisen entsprechen dem rhythmischen Erythrozytenabfall bei männlichen thyreoidektomierten Ratten, die analogen Zahlen den Zeitpunkten bei normalen weiblichen Ratten (nach Schröder).

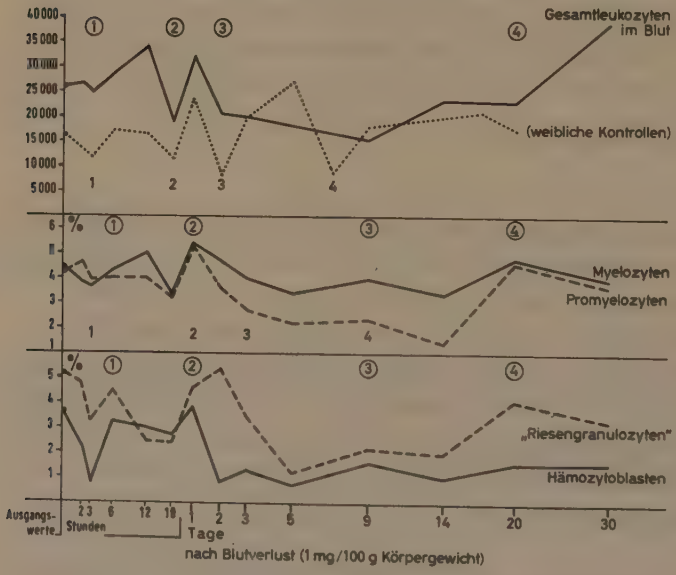
drüse finden (A s c h k e n a s y). Zum anderen ist möglicherweise die Mitosezeit der basophilen Erythroblasten durch die Thyreoidektomie verlängert, wodurch sich die Entwicklung zu Normoblasten verzögert. Da alle Vorstufen des roten Blutes die Fähigkeit zur Teilung und Reifung besitzen, können neben den heteroplastischen Mitosen auch die schnelleren homoplastischen Mitosen ablaufen und kann außerdem die Erythrozytenbildung durch direkte Ausreifung der polychromatischen Erythroblasten erfolgen(R o h r). Wahrscheinlich läuft die Regeneration des roten Blutes nach Thyreoidektomie zum überwiegenden Teil über den schnelleren Weg der homoplastischen Mitosen ab.

b) Die Regeneration der Leukopoese verläuft wie die der Erythropoese wellenförmig. Die Gesamtleukozyten im Blut zeigen in den ersten Stunden und Tagen starke Schwankungen, Maxima und Minima der ersten drei Regenerationswellen liegen dicht beisammen (Tabelle 6 Seite 24). Vom 3. Tag an finden wir jedoch eine deutliche Verminderung der Leukozyten im Blut und erst nach dem 20. Tag setzt mit einem erneuten Ansteigen der Leukozyten die 4. Regenerationswelle ein.

Im Knochenmark sehen wir in den ersten Stunden nach dem Blutverlust eine deutliche Linksverschiebung infolge der Ausschwemmung der reiferen Zellen und durch die Zunahm der Promyelozyten und Myelozyten. Am 2. Tag beginnt sich die Linksverschiebung durch den Anstieg der Jugendlichen zu normalisieren und ist vom 5. bis 9. Tag durch die Ausreifung zu Segmentkernigen aufgehoben. Am 14. Tag beginnt sich wieder eine starke Linksverschiebung durch die Zunahme der frühen Vorstufen abzuzeichnen. Da die Riesengranulozyten sowohl jetzt als

T a b e l l e 6

Veränderungen der neutrophilen Leukopoese nach Blutverlust bei thyreoidektomierten Ratten



Die Zahlen in den Kreisen entsprechen dem rhythmischen Leukozytenabfall bei männlichen thyreoidektomierten Ratten, die analogen Zahlen den Zeitpunkten bei normalen weiblichen Ratten (nach Schröder).

auch in den ersten Stunden nach dem Blutverlust eine starke Erhöhung aufweisen, ist anzunehmen, daß die regeneratorische Linksverschiebung des Knochenmarks mit einer Reifungsstörung durch die Thyreoidektomie verbunden ist.

Ein Vergleich mit dem Regenerationsablauf der Leukopoese bei den unbehandelten weiblichen Ratten zeigt eine Übereinstimmung des Verlaufs der Gesamtleukozyten im Blut in den ersten 48 Stunden. Daraus ist zu schließen, daß durch die Thyreoidektomie die Bereitstellung und Ausschwemmung der neutrophilen Granulozyten zunächst nicht gestört ist. Doch vom 3. Tage an erfolgt die Wiederauffüllung des Blutes bei den thyreoidektomierten Ratten mit 6 Tagen Verspätung gegenüber den Kontrolltieren, bei denen schon am 20. Tag nach dem Blutverlust die Regeneration abgeschlossen ist, während bei den thyreoidektomierten Tieren am 30. Tag noch keine Anzeichen dafür zu erkennen sind. Beim Vergleich der Knochenmarksausstriche fällt besonders eine starke prozentuale Vermehrung der Promyelozyten und Riesengranulozyten durch die Thyreoidektomie auf.

Im wesentlichen gilt für die Wirkung der Thyreoidektomie auf die Leukopoese das gleiche wie für die Erythropoese. Die geringeren Auswirkungen des durch den Blutverlust erzeugten Regenerationsreizes auf das Knochenmark finden wir in dem Verhalten der Blutleukozyten wieder. Auch die Verlängerung der Mitosezeit der Promyelozyten, die sich durch deren Vermehrung anzeigt, verläuft analog der der basophilen Erythroblasten. Das vermehrte Auftreten der Riesengranulozyten beweist, daß die unreifen Zellen des weißen Blutes infolge Thyreoidektomie nicht mehr in normalem Maße zur Weiterentwicklung durch Karyokinese fähig sind.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1.) An 30 ausgewachsenen männlichen Ratten wurde eine Thyreoid-Parathyreoidektomie in Trapanalnarkose ausgeführt. Die Zählungen von Erythrozyten, Leukozyten, Retikulozyten und Thrombozyten erfolgten dreimal vor und dreimal nach der Operation jeweils im wöchentlichen Abstand. Das Material für die Knochenmarksausstriche wurde aus den Femora gewonnen.

26 Versuchstieren wurde 3 - 4 Wochen nach der Thyreoid-Parathyreoidektomie durch Herzpunktion 1 ml Blut/kg Körpergewicht entnommen. Jeweils 2 Tiere wurden 2, 3, 6, 12, 18 Stunden und 1, 2, 3, 5, 9, 14, 20 und 30 Tage nach der Blutentnahme getötet. Dabei wurde gleichzeitig eine Blut- und Knochenmarksuntersuchung vorgenommen.

2.) Die Thyreoidektomie wirkt sich nach 3 - 4 Wochen auf das periphere Blut und die Hämopoese folgendermaßen aus: Die Erythrozyten nehmen ab, Färbeindex und Retikulozyten dagegen zu. Wir fanden eine hyperchrome Anämie mit einem Retikulozytenanstieg. Die Gesamtleukozyten im Blut bleiben unverändert, die für die Ratte physiologische Lymphozytose zeigt eine geringe Abnahme.

3.) Sowohl in der Erythropoese als auch Leukopoese ist eine Reifungshemmung auf den Stufen der basophilen Erythroblasten und der Promyelozyten festzustellen. Diese wirkt sich auf die Regeneration des Blutes verzögernd aus. Im Knochenmark fanden wir eine starke regeneratorische Linksverschiebung und ein vermehrtes Auftreten von Riesengranulozyten. Im Vergleich zu analogen Untersuchungen an Normaltieren beobachteten wir eine allgemeine Verzögerung des Regenerationsablaufs, die in der Erythropoese und Leukopoese 6 - 7 Tage betrug.

LITERATURVERZEICHNIS

1. A d a m A., D o l j a n s k i F.,
The Development of an Anaemia in Rats after Thyroidectomy at Birth. Endocrinology 62, 129 - 134 (Febr. 1958)

2. A s c h k e n a s y A.
Maladies des globules rouges et désordres endocriniens. Le rôle des glandes endocrines dans lérythropoièse. Le Sang; Biologie et Pathologie 23,89 - 195 (1952)

3. A s c h k e n a s y A.
Modifications quantitatives des éosinophiles sanguins après ablation des la thyroide, des testicules ou des surrénales chez le rat. Le Sang; Biologie et Pathologie 27, 97 - 116 (1956)

4. C r a f t Endocrinology 29, 596 (1941)

5. D o m m L.V., T a b e r S.
Physiol. Zool. 19, 258 (1946)

6. F e u c h t i n g e r
Der Einfluß des Follikelhormons auf normale und pathologische Blutbildungsvorgänge. Zschr. Klin. Med. 141, 697 (1942)

7. F e l l i n g e r K., P f l e g e r R.
Ztsch. ges. exp. Med. 98, 567 (1936)

8. G o r d o n, K a d o w , F i n k e l s t e i n
Am. J. med. Sc. 212, 385 (1946)

. Jürgens P., Pließ G.
Die osmotische Resistenz der Blutleukozyten bei der Ratte nach Blutverlust und Triäthylenmelamin-Medikation. Frankf. Zschr. f. Path. 70, 488 - 506 (1960)

10. Kunde, Green, Burns
Am. J. Physiolog. 99, 469 (1932)

11. Latte J.S., Benner M.C.
Am. J. Anat. 54, 115 (1934)

12. Lawrence A. M., Contopoulos An.
Platelet Counts in the Rat after Hypophysectomy, Gonadectomy or Thyroidectomy. Proceed. of Soc. f. Exper. Biology and Medicine 98 (4), 738 - 740 (1958)

13. Pließ G. Zytochemische Befunde am Knochenmark der Ratte nach experimenteller Myelophthise. Sonderdr. aus Verhandl. d.Deutsch.Gesellsch. f. Pathol. 42. Tagung. Fischer-Verl.Stuttg. (1959)

14. Rohr K. Das menschliche Knochenmark
3. Auflage 1960

15. Schröder M.
Zur Wirkung des Cytostaticum Triäthylenmelamin (TEM) auf Knochenmark und Blut der Ratte. Inaugural-Dissertation Hamburg 1960

16. Shrewsbury M.M., Reinhardt W.O.
Relationships of Adrenal, Gonads, and Thyroid to Thymus and Lymph Nodes, and to Blood and Thoracic Duct Leukocytes. Blood 10, 633 (1955)

17. Wilson T.E. Med.I. Austr. 31, 261 (1944)

D A N K S A G U N G

Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. C. Krauspe, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Hamburg, danke ich für die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes im Pathologischen Institut.

Herrn Privatdozent Dr. med. G. Pließ danke ich für das Thema, die gemeinsame Durchführung der Experimente und die Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 5. August 1935 in Barby Kreis Calbe (Saale) als Tochter des Landessozialgerichtsrats Hans Riepke und seiner Ehefrau Liesbeth, geb. Wittenbecher geboren. Nach Besuch der Wissenschaftlichen Oberschulen in Naumburg/Saale bzw. seit Herbst 1947 in Hamburg bestand ich am 30. März 1954 mein Abitur. Anschließend besuchte ich ein Jahr die Fremdsprachlerschule Lülsdorff in Hamburg und legte im März 1955 das Fremdsprachen-Korrespondentinnen-Examen ab. Im Mai 1955 ließ ich mich für das zahnmedizinische Studium bei der Universität Hamburg immatrikulieren, bestand hier am 11. März 1958 die zahnärztliche Vorprüfung und am 28. Oktober 1960 das zahnärztliche Staatsexamen. Anschließend beschäftigte ich mich mit meiner Dissertation und arbeitete zeitweilig als Zahnärztin in verschiedenen Kassenpraxen.

Druck: Photo-Copie GmbH Hamburg 1